

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
8. Jg., S. 30–32, Januar 1970

Renale Ausscheidungsbedingungen von Kobalt beim Menschen

Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen, III. Mitteilung

Von D. P. MERTZ, G. WILK und R. KOSCHNICK

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br.
und dem Chemischen Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart*

(Eingegangen am 9. August 1969)

An erwachsenen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit normaler oder unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion werden die renalen Ausscheidungsverhältnisse von Co bei verschiedenen Diuresezuständen geprüft. Die Bestimmung von Co erfolgt mittels Emissionsspektralanalyse. Dabei wird festgestellt, daß innerhalb der untersuchten Diuresebedingungen keine Abhängigkeit der Co-Ausscheidung vom Harnfluß besteht. Die Differenzen zwischen den mittleren Ausscheidungsraten bei indifferentem Harnfluß ($4,62 \pm 2,42$ ml/Min.), hypertoner Mannitdiurese ($22,4 \pm 9,2$ ml/Min.) und ausgeprägter Wasserdiurese sind nicht sehr groß. Dagegen fällt die Eliminierung von Co während Oligurie und Hydropenie bei einem mittleren Harnminutenvolumen von $0,74 \pm 0,22$ ml/Min. gegenüber den Vergleichswerten bei indifferentem Harnfluß um eine Zehnerpotenz ab. Im Mittel werden folgende Quantitäten an Co in $\mu\text{g/Min.}$, bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche, ausgeschieden: Bei Antidiurese $0,00275 \pm 0,00213$, bei indifferentem Harnfluß $0,02637 \pm 0,04204$, bei osmotischer Diurese $0,0477 \pm 0,0212$. Bis zu einer glomerulären Filtrationsrate um 30 ml/Min. und $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche läßt sich keine Abhängigkeit der Ausscheidung von Co und Veränderungen der Nierenhämodynamik nachweisen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Stoffwechsel dieses essentiellen Spurenelementes wird besprochen.

Conditions for the renal excretion of cobalt by humans. Studies on the metabolism of trace elements, III.

The renal excretion of Co was tested in various states of diuresis in adult experimental subjects of both sexes with normal or variously restricted kidney function. Co was determined by emission spectral analysis. For the studied conditions of diuresis Co excretion did not depend on the rate of urine flow. The differences between the average excretion rates were not very large for an indifferent urine flow (4.62 ± 2.42 ml/min), hypertonic mannitol diuresis (22.4 ± 9.2 ml/min) and marked water diuresis. During oliguria and hydropenia with an average of 0.74 ± 0.22 ml/urine/min, however, the elimination of Co fell by a power of ten as compared to the value for indifferent urine flow. On average, the following quantities of Co ($\mu\text{g/min}$) were excreted for every 1.73 m^2 of body surface: antidiuresis, 0.00275 ± 0.00213 ; indifferent urine flow, 0.02637 ± 0.04204 ; osmotic diuresis 0.0477 ± 0.0212 . Up to a glomerular filtration rate of 30 ml/min and 1.73 m^2 body surface area, there was no relationship between the excretion of Co and changes in the renal hemodynamics. The significance of these findings of the metabolism of this essential trace element is discussed.

In der Natur kommt Kobalt überall in geringen Spuren vor (1). Doch besteht bis heute kein hinreichender Grund für die Annahme, ionisiertes Co sei lebensnotwendig für Pflanzen und Tiere. Andererseits genügt 1 mg Vitamin B_{12} mit einem Co-Gehalt von $0,0434 \mu\text{g}$ zur Verhinderung einer menschlichen perniziösen Anämie. Auf Gewichtsbasis stellt dieser Betrag nach unserem derzeitigen Wissen die geringste wirksame Dosis irgendeiner Substanz dar. Der Nachweis von Co in allen Säugetiergeweben mit Hilfe der Atomabsorptions-Spektrophotometrie (1) rechtfertigt die Vermutung, daß dieses Element ubiquitär im Säugetierorganismus anzutreffen ist. Ob Co außer in seiner Eigenschaft als Bestandteil von Vitamin B_{12} noch andere Funktionen im Organismus ausübt, ist unbekannt.

Im Süßwasser befindet sich Co in einer Konzentration von $0,9 \text{ ppb}^1$, im Meerwasser in einer Menge von $0,27 \text{ ppb}$ (2). Vermutlich wird nur $0,001\%$ von Co, das ins Meer gelangt, in Lösung gehalten. Mit einer durchschnittlichen Konzentration von 23 ppm^2 in der Erdkruste nimmt Co den 32. Platz unter allen Elementen und den 19. Rang unter den Spurenelementen ein (3). Der Co-Gehalt der Luft von Industriestädten beträgt nur 3 ng/m^3 (4). Im Serum erwachsener Personen be-

findet sich eine mittlere Co-Konzentration von $0,66 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (5).

Nach TIPTRON und Mitarbeitern (6) und SCHROEDER und Mitarbeitern (7) beläuft sich die tägliche Aufnahme von Co im Mittel auf etwa $300 \mu\text{g}$, wovon ein Anteil von über 80% im Harn, der Rest mit den Faeces bzw. in geringem Ausmaß mit Schweiß und Haaren (8) ausgeschieden wird.

Über die renalen Ausscheidungsbedingungen von Co ist nichts bekannt, wenn man davon absieht, daß sich von eliminiertem ^{60}Co nach Nuklearunfällen 10–20% im Harn finden (9). Wir prüften daher das Verhalten der renalen Ausscheidung von Co während verschiedener Diuresezustände bei erwachsenen Personen unter gleichen Bedingungen wie zuvor die Ausscheidung von Eisen mit dem Harn (10). Über die hier erzielten Ergebnisse berichten wir im folgenden.

Methodik

Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden an 21 Männern und 13 Frauen im Alter zwischen 14 und 61 Jahren durchgeführt. Die Nierenfunktion der Probanden war entweder normal oder in unterschiedlichem Grade eingeschränkt. Bei 7 Personen fand sich keine Störung der Herz-, Leber-, Nieren-, Kreislauf- und endokrinen Funktionen. 14 Patienten hatten eine chronisch rezidivierende

¹) $1 \text{ ppb} = 1 \text{ part per billion} = 1 \mu\text{g/kg}$.

²) $1 \text{ ppm} = 1 \text{ part per million} = 1 \text{ mg/kg}$.

Pyelonephritis, weitere 14 eine chronische Glomerulonephritis. In 2 Fällen bestand eine essentielle Hypertonie.

Versuchsverfahren

Über die gesamte Versuchsdauer nahmen die Probanden, die zuvor 13 Stdn. gefastet hatten, eine bequeme Rückenlage ein. Vor Beginn einer Dauerinfusion von Clearance-Stoffen wurde in die Harnblase ein Dauerkatheter eingeführt, die Harnblase selbst am Ende jeder Periode mit Luft durchgeblasen. Serienmäßig wurden bei jeder Versuchsperson im Nüchternzustand die Clearance- und Ausscheidungswerte von Inulin, *p*-Aminohippursäure (PAH) und von Kobalt in verschiedenen langen Perioden (siehe unten) nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes der Clearance-Substanzen in ihren Verteilungsräumen bestimmt. Am Ende der Versuchsperioden wurden jedesmal Urinproben gewechselt und Blutproben abgenommen. Der Urin wurde durch Einführen eines Einmal-Plastik-Katheters in die Blase gewonnen und in spurenelementfreien Plastikgefäßen aufgefangen. Inulin bestimmten wir nach ROE und Mitarbeitern (11), PAH nach der von CZOK und Mitarbeitern (12) angegebenen Methode, Kobalt nach den von uns früher mitgeteilten emissionspektrographischen Verfahren (12).

Versuche bei indifferentem Harnfluß

In diese Versuche waren 8 Männer und 11 Frauen einbezogen. 3 Patienten waren gesund, 8 hatten eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis, 6 eine chronische Glomerulonephritis und 2 eine essentielle Hypertonie. Alle Versuchspersonen tranken nach 12stdg. Fasten 90 Min. vor Versuchsbeginn morgens innerhalb von 15–30 Min. 6–10 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht. Um die in der ersten Versuchsstunde auftretende Grunddiurese möglichst konstant zu halten, ließen wir im Bedarfsfall halbstündlich 1–3 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht nachtrinken. Bei dieser Versuchsanordnung dauerten die Clearance-Perioden stets 30 Min.

Versuche während Oligurie und Hydropenie

Für diese Versuche standen 6 Männer, von denen je 2 keinen krankhaften Befund, eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis oder eine chronische Glomerulonephritis aufwiesen, zur Verfügung. Von 12 Uhr mittags am Vorversuchstage an wurde bei völligem Flüssigkeitsentzug eine Trockenkost verabfolgt. Vor Versuchsbeginn wurde 12 Stdn. gefastet. Am Abend des Vortages injizierten wir allen Patienten eine Ampulle Depot-Pitressin (in ölgiger Lösung) mit 5 IE antidiuretischen Hormon. Im antidiuretischen Zustand dauerten die Versuchsperioden jeweils 60 Min.

Versuche während osmotischer Diurese mit hypertoner Mannit-Lösung

Durch intravenöse Infusion von 15–25 ml/Min. einer 12proz. Mannitlösung erzeugten wir eine osmotische Diurese bei 5 Männern, wovon einer gesund war, einer eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis und 3 weitere eine chronische Glomerulonephritis hatten. 30–45 Min. nach Start der Mannit-Infusion begannen fortlaufende Perioden von 20 Min. Dauer.

Versuche bei Wasserdiurese

Bei 2 Männern und 2 Frauen (eine gesunde Person, 3 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis) erzeugten wir eine Wasserdiurese, indem wir am Morgen des Versuchstages zunächst 1,5 l Flüssigkeit (15–30 ml/kg Körpergewicht) trinken ließen und anschließend während der gesamten Versuchszeit in Abständen von 30 Min. je 3–7 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht zusätzlich anboten.

Alle Probanden erhielten 3–4 Tage vor der Untersuchung eine standardisierte Diät. Die tägliche Zufuhr an Natrium belief sich auf 40–70 mVal, diejenige von hochwertigem Protein auf 0,5 bis 1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kost war vitaminreich und kalorisch ausreichend. Die Kaliumzufuhr wurde nicht beschränkt. Clearance-Werte und Ausscheidungsdaten für Co sind auf 1,73 m² Körperoberfläche bezogen. — Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach der t-Verteilung (STUDENT).

Ergebnisse und Diskussion

Bei einem während Hydropenie und Oligurie gemessenen mittleren Harnminutenvolumen von $0,74 \pm 0,22$ ml/Min. ($\bar{x} \pm s$) wurden $0,00275 \pm 0,00213$ (Spanne: 0,00058–0,00556) $\mu\text{g Co/Min.}$, bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche, renal ausgeschieden. Die Co-Ausscheidung war bei indifferentem Harnfluß, dem ein mittleres Minutenvolumen von $4,62 \pm 2,42$ ml entsprach, nahezu eine Zehnerpotenz höher als bei Antidiurese. Wir ermittelten unter dieser Bedingung einen Wert von $0,02637 \pm 0,04204$ (Spanne: 0,00212–0,14900) $\mu\text{g Co/Min.}$ und 1,73 m² Körperoberfläche. Wie Abbildung 1 zeigt, steigt die Co-Ausscheidung bei

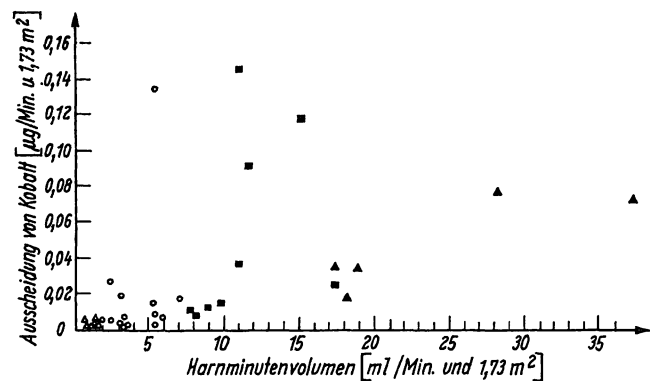


Abb. 1

Renale Ausscheidung von Kobalt und deren Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen unter verschiedenen Diuresebedingungen
 Δ Antidiurese, ▲ osmotische Diurese, ○ indifferenten Harnfluß
 ■ Wasserdiurese

indifferentem Harnfluß nicht signifikant mit dem Harnzeitvolumen an ($P > 0,05$). Durch Erzeugung einer osmotischen Diurese wurde die Ausscheidung von Co gegenüber indifferentem Harnfluß nur noch unwesentlich gesteigert. Wir stellten bei einem mittleren Urinvolumen von $22,4 \pm 9,2$ ml/Min. eine Ausscheidung von $0,0477 \pm 0,0212$ (Spanne: 0,0216–0,0718) $\mu\text{g/Min.}$, bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche, fest. Diesem Wert vergleichbar ist das Niveau, auf dem Co während Wasserdiurese ausgeschieden wurde. Für die bei Antidiurese, osmotischer Diurese und Wasserdiurese gefundenen Ausscheidungsdaten wurde wegen der geringen Probandenzahl keine Korrelationsrechnung angestellt.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die Co-Ausscheidung innerhalb der untersuchten Diurese-Zustände keine Abhängigkeit vom Harnzeitvolumen aufweist. Die Unterschiede zwischen den mittleren Ausscheidungsdaten bei indifferentem Harnfluß, osmotischer Diurese und Wasserdiurese sind nicht sehr groß. Dagegen steigt die Co-Ausscheidung mit dem Harn beim Übergang von Antidiurese zu indifferentem Harnfluß sprunghaft an. Der Abbildung 2 kann entnommen werden, daß die renale Eliminierung von Co bis zu einer Herabsetzung der glomerulären Filtrate auf 30 ml/Min. und 1,73 m² Körperoberfläche unabhängig von nierenhämodynamischen Meßgrößen ist.

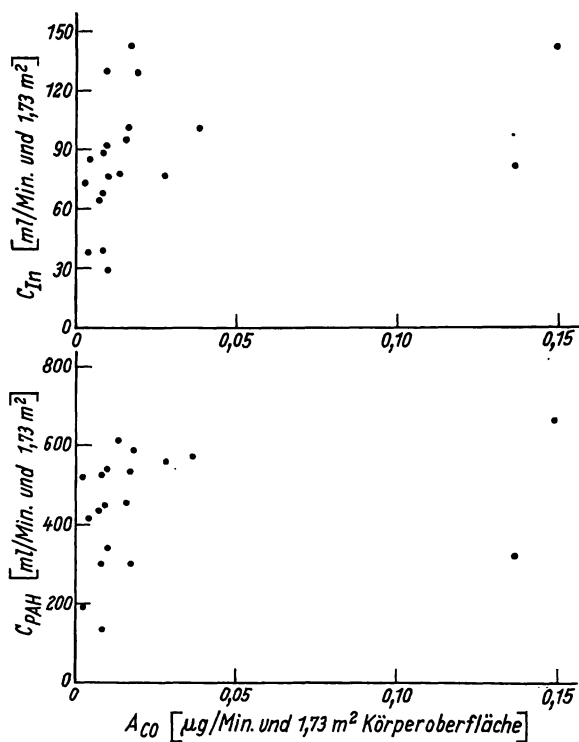


Abb. 2

Renale Ausscheidung von Kobalt (A_{Co}) im Vergleich zu den Clearancewerten von Inulin (C_{In}) und p -Aminohippursäure ($CPAH$)

Die Tatsache, daß so wenig Co bei relativ hohem Angebot mit der Nahrung, einer intestinalen Resorptionsquote von 73–97% (13) und einer wirksamen renalen

Ausscheidung erforderlich ist, erinnert an die Verhältnisse im Natriumstoffwechsel. Mangelzustände von Co beim Menschen sind daher kaum zu erwarten. Andererseits ist ein Co-Überschuß gefährlich. Er bedingt Polycythämie mit Hyperplasie des Knochenmarks, Kropf bei Kindern, Überempfindlichkeit und Rötung der Haut, Hyperglykämie mit vorübergehender Schädigung der α -Zellen im Pankreas (14), Blutdruckerniedrigung bei renaler Hypertension (15). Am Herzen bewirkt Co-Intoxikation deutliche Myocardschädigung (16), wobei Co-Ionen durch kompetitive Verdrängung von Ca-Ionen die Kontraktilität des Warmblütermyocards selektiv blockieren (17). Die Toxizitätsgrenze wird jedoch beim Menschen erst nach Aufnahme von 2–7 mg Co/kg Körpergewicht und Tag erreicht (18). Trotzdem beschworen gewisse Verfahren der modernen Nahrungs- und Genußmittelaufbereitung die Gefahr einer Co-Intoxikation herauf (19). Der Genuß von „Bière au cobalt“ (20) führte sowohl in Kanada als auch in USA und in Belgien zu einer „Biertrinkermyocardose“ und Hepatomegalie. Man fand bei den Verstorbenen Co in einer Konzentration von durchschnittlich 0,48 $\mu\text{g/g}$ Herzmuskelgewebe (21). Dieser Wert entspricht etwa dem Zehnfachen der Norm. In solchen Fällen war offenbar die Zufuhr von Co mit dem Bier zu groß, so daß eine Steigerung der Co-Ausscheidung mit Zunahme des Harnflusses nicht ausreichte, um eine Co-Intoxikation abzuwenden.

Literatur

1. SCHROEDER, H. A., A. P. NASON und I. H. TIPTON, J. chron. Dis. 20, 869 (1967). — 2. BOWEN, H. J. M., Trace elements in biochemistry. Academic Press, New York (1966). — 3. MASON, B., Principles of geochemistry, 2nd edn., Wiley, New York (1958). — 4. TABOR, E. C. und W. V. WARREN, Amer. Med. Ass. Arch. Industr. Health. 17, 145 (1958). — 5. MERTZ, D. P., G. WILK und R. KOSCHNICK, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 600 (1968). — 6. TIPTON, I. H., P. L. STEWART und P. G. MARTIN, Health. Physics 12, 1683 (1966). — 7. SCHROEDER, H. A., A. P. NASON und I. H. TIPTON, J. chron. Dis. 20, 869 (1967). — 8. CONSOLAZIO, C. F., R. A. NELSON, L. C. MATOUSH, R. C. HUGHES und P. URONE, U.S. Army Med. Res. Nutr. Lab. Report No. 284 (1964). — 9. BERSIN, TH., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M. (1963). — 10. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK und G. WILK, diese Z. 7, 1 (1969). — 11. ROE, J. H., J. H. EPSTEIN und N. P. GOLDSTEIN, J. biol. Chemistry 179, 839 (1949). — 12. CZOK, G., W. KREIENBERG und D. P. MERTZ, Klin. Wschr. 30, 229 (1952). — 13. HARP, M. J. und F. I. SCULAR, J. Nutrit. 47, 67 (1952). — 14. BROWNING, E., Toxicity of industrial metals, Butterworth's, London (1961). — 15. SCHROEDER, H. A. und H. M. PERRY JR., J. Laborat. Clin. Med. S. Louis 46, 416 (1955). — 16. WIBERG, G. S., I. C. MUNRO und A. B. MORRISON, Canad. J. Biochem. 45, 1219 (1967). — 17. KAUFMANN, R. und A. FLECKENSTEIN, Pflügers Arch. Physiol. 282, 290 (1965). — 18. UNDERWOOD, E. J., Trace elements in human and animal nutrition, 2nd edn, Academic Press, New York (1962). — 19. WELLMANN, K. F., Dtsch. med. Wschr. 93, 500 (1968). — 20. HERRELL, W. E., Clin. Med. 74, 15 (1967). — 21. SULLIVAN, J., M. PARKER und S. B. CARSON, J. Laborat. Clin. Med. S. Louis 71, 893 (1968).

Prof. Dr. D. P. Mertz
78 Freiburg i. Br.
Hermann-Herder-Str. 6